

Б.С. СУКОВАТЫХ, А.Ю. ОРЛОВА, Е.Б. АРТЮШКОВА

**ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, И ПРЕПАРАТА
«МИЕЛОПИД» НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
(экспериментально-клиническое исследование)**

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России,
Российская Федерация

Цель. Изучить влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами и препарата «Миелопид» на течение острой и хронической ишемии нижних конечностей.

Материал и методы. Проведен анализ экспериментального исследования на 120 крысах-самцах линии Вистар, а также результатов обследования и лечения 30 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, причиной которой был облитерирующий атеросклероз.

Экспериментальные животные были разделены на четыре группы: контрольную и три опытные. Ишемию задней конечности моделировали путем иссечения магистрального сосуда, включающего бедренную, подколенную и начальные отделы артерий голени. В контрольной группе животных после моделирования ишемии лечение не проводилось. В первой опытной группе крысам вводили плазму, обогащенную тромбоцитами, в мышцы бедра и голени, во второй опытной – препарат «Миелопид», а в третьей и плазму, и «Миелопид».

У пациентов производили забор 500 мл крови, из которой изготавливали плазму, обогащенную тромбоцитами. В более ишемизированную конечность по ходу глубокой артерии бедра и подколенной артерии под ультразвуковым контролем вводилось по 100 мл аутоплазмы.

Результаты. Интрамышечное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в эксперименте и препарата «Миелопид» в ишемизированную конечность животных достоверно увеличивает уровень микроциркуляции и снижает площадь некроза мышц. При их комбинированном введении получены отрицательные результаты. У пациентов после введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, объемный кровоток в исследуемой конечности увеличился в 1,4 раза; магистральный кровоток и уровень микроциркуляции в 1,2 раза.

Заключение. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, и препарата «Миелопид» патогенетически обосновано для включения в лечение больных хронической ишемией нижних конечностей.

Ключевые слова: облитерирующие заболевания, ишемия нижних конечностей, консервативное лечение, аутоплазма, тромбоциты, миелопид

Objectives. To study the the influence of the plasma enriched with platelets and of the drug "Myelopid" on the course of acute and chronic ischemia of the lower limbs.

Methods. The experimental research has been performed on 120 rats-males of the "Vistar" line as well as the results of investigation and treatment of 30 patients with chronic ischemia of the lower limbs caused by the obliterating atherosclerosis were analyzed.

Experimental animals have been divided into four groups: control and three experimental. The back limb ischemia was modelled by excision of the main vessel, including femoral, popliteal and initial parts of the arteries of the shin. Treatment wasn't carried out in the control group of animals after ischemia modeling. The plasma enriched with platelets was injected into the muscles of the hip and the shin in the first experimental group of rats; the second experimental group got the drug "Myelopid"; the third experimental group was injected with the plasma enriched with platelets as well as "Myelopid".

500 ml of control blood analysis was taken from the patients and the plasma enriched with platelets was prepared. 100 ml of autoplasm was injected under ultrasound control into more ischemic limb along the deep artery of the thigh and popliteal artery.

Results. Intramuscular introduction of the plasma enriched with platelets, and "Myelopid" in the ischemic limbs of animals authentically has increased the level of microcirculation and reduced the area of necrosis of the muscles. In case of their combined introduction negative results have been received. The volume blood flow in the investigated limb has 1, 4 times increased in patients after treatment; the main blood flow and microcirculation level has 1, 2 times increased.

Conclusions. Applications of autoplasm enriched with platelets and the preparation "Myelopid" has been pathogenetically proved for use in treatment of the patients with chronic ischemia of the lower limbs.

Keywords: obliterating diseases, the lower limbs ischemia, conservative treatment, autoplasm, platelets, Myelopid

Введение

Лечение хронических облитерирующих

заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) остается открытой не только медицинской, но и социальной проблемой в силу

ряда негативных факторов. Во-первых, из-за огромного числа пациентов, которое в России достигает 3 млн. человек [1, 2]. Во-вторых, из-за неудовлетворительных результатов консервативного и хирургического лечения. Частота выполненных высоких ампутаций при ХОЗАНК колеблется в пределах 16-46 на 10 тыс. населения в год [2]. Ежегодно в России выполняется около 20 тыс. высоких ампутаций конечностей. Особую группу представляют пациенты с ХОЗАНК без критической ишемии, у которых отсутствует эффект от консервативной терапии, а качество жизни резко снижено. Стандартная консервативная терапия хронической ишемии мало эффективна и нуждается в оптимизации путем применения новых фармакологических препаратов и внедрения миниинвазивных методов лечения.

В последние годы возрос интерес к возможностям неангиогенеза в ишемизированной конечности. Повышение компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла может быть достигнуто за счет увеличения плотности и общей площади капиллярной сети пораженной конечности [3]. В нашей стране и за рубежом проводится целый ряд исследований по изучению возможностей культур эндотелиальных клеток и ростовых факторов для образования и роста в кровеносных сосудах в условиях ишемии тканей [4, 5]. Первые успешные шаги в этом направлении позволяют надеяться на перспективность клеточной трансплантации в лечении хронической ишемии конечности. Вместе с тем, как всякое новое направление в медицине, неангиогенез в ишемизированных тканях требует долгосрочных проспективных исследований с полной беспристрастной оценкой положительных и отрицательных результатов.

Цель исследования: изучить влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами, и препарата «Миелопид» на течение острой и хронической ишемии нижних конечностей.

Материал и методы

Нами проведен анализ экспериментального исследования течения острой ишемии на 120 крысах-самцах линии Вистар и результатов обследования и лечения 30 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, причиной которой был облитерирующий атеросклероз, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии МУЗ ГКБ СМП г. Курска в 2008-2009 гг.

Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие ка-

рантинный режим. Животные во время эксперимента содержались в виварии Курского государственного медицинского университета в одинаковых условиях на стандартном пищевом режиме. Операции и все манипуляции с крысами проводились в условиях общего обезболивания. Эвтаназию осуществляли при помощи передозировки средств для наркоза в соответствии с «Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой Советом Европы (Strasbourg, Франция, 1986) и Директивой Совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 «По согласованию законов, правил и административных распоряжений стран участниц в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и научных целях».

Экспериментальные животные были разделены на четыре группы: контрольную и три опытных по 30 крыс в каждой. Острую ишемию задней конечности моделировали по ранее разработанной методике путем иссечения магистрального сосуда, включающего бедренную, подколенную и начальные отделы артерий голени [6].

В контрольной группе животных после моделирования ишемии лечение не проводилось. В первой группе крысам вводили плазму, обогащенную тромбоцитами, по 0,15 мл в мышцы бедра и голени через 3 часа и трое суток после операции. Во второй группе крысам вводили препарат «Миелопид» по 50 мкг/кг в мышцы бедра через 3 часа после операции, затем через одни, двое, трое суток. Животные третьей группы получали комбинированное лечение по следующей схеме. Через 3 часа после создания ишемии крысам вводилась плазма, обогащенная тромбоцитами, в объеме по 0,15 мл в мышцы бедра и голени правой задней конечности, затем через трое суток после операции в той же дозировке. «Миелопид» вводился в дозе 50 мкг/кг в мышцы бедра через 3 часа после операции, затем через одни, двое и трое суток.

«Миелопид» — экстракт костного мозга телят, выпускается в ампулах или флаконах по 3 мг. Фармакологическое действие — иммуностимулирующее. Препарат применяется при вторичных иммунодефицитных состояниях, восстанавливает количественные и функциональные показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, стимулирует функциональную активность фагоцитов. Показания для применения: иммунодефицитные состояния с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета (профилактика и лечение);

инфекционные осложнения (профилактика) после хирургических операций, механических, термических и химических травм; гнойные и септические заболевания; обострения хронических инфекционных заболеваний на фоне вторичного иммунодефицита. Противопоказания: гиперчувствительность; беременность, осложненная резус-конфликтом; период лактации. Побочные действия: в месте введения – болезненность, уплотнение ткани. Действие препарата на ишемизированные ткани не изучено.

Плазму, обогащенную тромбоцитами, готовили непосредственно перед введением по следующей методике: у одной крысы брали кровь из правого желудочка в объеме 5-7 мл в пробирку с гепарином, центрифугировали ее при скорости тысячу оборотов в минуту в течение 10 минут при величине фактора разделения 400 g.

Животных контрольной и опытных групп выводили из эксперимента на 10, 21 и 28 сутки (по 10 крыс из группы на каждый срок наблюдения). На этих сроках производили лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) в мышцах голени оперированной конечности. Исследование осуществляли при помощи аппарата – лазер-доплеровского флоуметра «Biorasystems MP-100» и датчика «TSD-144». Запись и обработка данных производилась при помощи программы AcqKnowledge 38. Исследования выполняли под наркозом хлоралгидратом в дозе 250-300 мг/кг, который вводили внутрибрюшинно в виде водного раствора. После наступления наркотического сна иссекали участок кожи на передне-латеральной поверхности правой голени задней конечности. Животное укладывали на противоположную сторону. Датчик вплотную приставляли к мышце и проводили флоуметрию. Уровень микроциркуляции регистрировали в пяти точках. Из полученных пяти значений выводили среднее, которое вносили в протокол и принимали за уровень микроциркуляции в мышцах голени у данного животного. После проведения процедуры ЛДФ мышцу, в которой только что зарегистрировали уровень микроциркуляции, забирали для морфологического исследования.

Технология лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, рассмотрена и одобрена этическим комитетом Курского государственного медицинского университета. Клиническая апробация (Приказы Минздрава РФ от 25.11.2002 г. № 363 «Об утверждении «Инструкции по применению компонентов крови» и от 23.09.2002 г. № 295 «Об утвержде-

нии «Инструкции по проведению донорского прерывистого плазмафереза») разработанной технологии лечения субкритической ишемии конечности в эксперименте проведена у 30 пациентов, вошедших в пилотное исследование при их информированном согласии и соответствует основным принципам Хельсинкской декларации 1975 г.

Все пациенты были мужского пола в возрасте от 48 до 72 лет. Продолжительность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 10 лет и составила в среднем $6,5 \pm 0,5$ года.

Критериями включения пациентов в исследуемую группу пациентов, подвергшихся лечению аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, были: 1) хроническая ишемия нижних конечностей II степени; 2) наличие магистрального кровотока по глубокой артерии бедра и коллатерального кровотока по подколенной артерии; 3) отсутствие эффекта от стандартной консервативной терапии. Критериями исключения явились: 1) критические ишемические расстройства на стопе и голени; 2) ампутация конечности на уровне бедра или верхней трети голени.

Всем пациентам на протяжении стационарного лечения проводился комплекс стандартной консервативной терапии, направленный на улучшение реологических свойств крови: аспирин 100 мг, вазилип 10 мг, пентоксифилин 5,0 на физиологическом растворе 200 мл + 4,0 солкосерила внутривенно № 12, трентал 400 мг 2 раза в день, никотиновая кислота 2,0 в/м 2 раза в день, магнитотерапия нижних конечностей. После выписки из стационара пациенты продолжали получать дезагреганты, антилипидные препараты и вазоактивные вещества. В одну из нижних конечностей, более ишемизированную (исследуемую) под ультразвуковым контролем вводилась аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, по ходу глубокой бедренной и подколенной артерий (патент РФ на изобретение № 2392948) [7]. Нижняя конечность, менее ишемизированная, в которую аутоплазма не вводилась, была контрольной.

Технология изготовления и лечения аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, заключается в следующем. В асептических условиях перевязочной у пациента из локтевой вены забирается 500 мл крови в специальные контейнеры «Гемокон», предназначенные для забора донорской крови. Производится мягкое центрифугирование полученной крови при скорости тысяча оборотов в минуту с величиной фактора разделения 400 g в течение 10-15 минут при температуре 22° и помещается в плазмоекстрактор, с помощью которого

плазма отделяется от эритроцитной массы в отдельный контейнер (раздел 7.5. «Инструкции по применению компонентов крови», утвержденной приказом Минздрава РФ от 25.11.2002 г. № 363). В результате этого получается аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, которая набирается в одноразовые шприцы по 50 мл. За время приготовления аутоплазмы пациент получает инфузионную терапию в объеме 200 мл 0,9% раствора NaCl. После манипуляции пациент транспортируется в ультразвуковой кабинет на кресле-каталке и укладывается на спину. Проводится обработка паховой области на стороне пораженной конечности антисептиком, обкладывается стерильным материалом, затем ультразвуковым датчиком лоцируется общая и глубокая бедренные артерии. В кожу и глубжележащие ткани паховой области по ходу артерии вводится анестетик (0,5%-10,0 раствор новокаина). Берется игла со шприцем с заранее набранной аутоплазмой и под ультразвуковым контролем продвигается по ходу глубокой бедренной артерии, при этом распределяется аутоплазма в рядом расположенных мышцах и создавая вокруг нее аутоплазмоинфильтрат объемом 100 мл. Накладывается асептическая повязка. Затем пациент переворачивается на живот, обрабатывается подколенная область на стороне пораженной конечности антисептиком, обкладывается стерильным материалом. После этого ультразвуковым датчиком лоцируется подколенная артерия. В кожу и глубжележащие ткани подколенной области по ходу артерии вводится анестетик (0,5%-10,0 раствор новокаина). Берется игла со шприцем с заранее набранной аутоплазмой и под ультразвуковым контролем продвигается по ходу подколенной артерии, при этом аутоплазма распределяется вокруг нее в мягких тканях, также создавая аутоплазмоинфильтрат объемом 100 мл. Накладывается асептическая повязка. Пациент транспортируется в палату.

Все пациенты перенесли малоинвазивное хирургическое вмешательство по предложенной технологии без осложнений. На следующий день они отмечали лишь умеренную болезненность в местах инъекций, гиперемии кожи, повышения локальной температуры не наблюдались.

Диагностическая программа включала реовазографию, фотоплетизмографию, доплерографию, ультразвуковое ангиосканирование. Об эффективности лечения судили по динамике реовазографического индекса (РИ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), фотоплетизмографического индекса (ФИ), которые определяли до и через 6 месяцев после лечения

у пациентов на обеих нижних конечностях.

Результаты лечения оценивались на основании степени изменения клинического статуса по отношению к периоду до клеточной терапии по шкале Ruterfordet. al., которая рекомендована в качестве стандарта Российским обществом ангиологов и сосудистых хирургов [8]. В соответствии с международными рекомендациями проведена оценка «качества жизни» пациентов до и через 6 месяцев после лечения, на основании анкетного обследования с помощью опросника MOS SF-36, нормированного для сосудистых больных (Российский консенсус, Москва, 2001 г.). Для сравнения использовались показатели «качества жизни» в контрольной группе лиц (n=30) без хронической ишемии нижних конечностей, рандомизированных по полу, возрасту и сопутствующей патологии. Статистическая обработка материала проводилась с использованием прикладного пакета статистических программ «STATISTICA 6.0». При описании подгрупп анализ вида распределения признака выполнялся отдельно для каждой группы. Данные в выборках оценивались на нормальность распределения по методу Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения и подтверждения равенства дисперсии определение статистической значимости различий осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Для работы с распределением, отличающимся от нормального, применялись непараметрические методы статистического анализа, критерий Вилкоксона и Манна-Уитни. Результаты статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика уровня микроциркуляции в группах экспериментальных животных представлена в таблице 1.

Из таблицы следует, что как при введении плазмы, так и миелопида, статистически достоверно повышается уровень микроциркуляции на всех сроках эксперимента по сравнению с контрольной группой. При этом плазма, обогащенная тромбоцитами, оказывает более позитивное действие, чем «Миелопид». Комбинированное введение плазмы и «Миелопид» негативно отражается на уровне микроциркуляции.

Результаты гистологического исследования ишемизированных мышц представлены в таблице 2.

Как видно из данных, представленных в таблице, площадь некроза в ишемизирован-

Таблица 1

**Динамика уровня микроциркуляции у животных
с экспериментальной острой ишемией конечности (M±m)**

Группы животных	Уровень микроциркуляции в послеоперационном периоде (перфузионные единицы)		
	10 сутки	21 сутки	28 сутки
Контрольная (n=30)	209,20±6,45	312,08±14,03	369,56±14,64
1 опытная (n=30)	480,34±25,39*	594,42±21,73*	885,08±42,17*
2 опытная (n=30)	350,23±19,05*	470,09±23,03*	760,98±70,12*
3 опытная (n=30)	135,22±8,73	258,94±20,12	291,36±22,41

Примечание: * – p<0,05 между показателями в первой и второй опытных и контрольной и третьей опытной группах.

Таблица 2

**Динамика площади некроза у животных
с экспериментальной острой ишемией конечностей (M±m)**

Группы животных	Площадь некроза в ишемизированных мышцах (%)		
	10 сутки	21 сутки	28 сутки
Контрольная (n=30)	27,5±5	11±1	8,5±1,5
1 опытная (n=30)	14±2*	7,5±2,5*	3,5±1,5*
2 опытная (n=30)	16±3,5*	9±2*	5±1,5*
3 опытная (n=30)	38±4	13±1,5	10±2

Примечание: * - p<0,05 между показателями в первой и второй опытных и контрольной и третьей опытной группах.

ных мышцах достоверно уменьшается как при введении плазмы, так и при введении «Миелопида» по сравнению с контрольной и третьей опытной группой. Комбинированное их применение приводит к увеличению площади некроза. Позитивное воздействие на динамику острой ишемии конечности плазмы, обогащенной тромбоцитами, было на 10 сутки в 1,14 раза, на 21 сутки в 1,2 раза и на 28 сутки в 1,75 раза выше по сравнению с препаратом «Миелопид».

Результаты исследования периферической гемодинамики и микроциркуляции представлены в таблице 3.

Из таблицы следует, что инструментальные показатели статистически достоверно не отличались в контрольных нижних конечностях до и через 6 месяцев после стандартного лечения. Так, объемный кровоток (по данным

РИ) и магистральный кровоток (по данным ЛПИ) увеличились на 0,02±0,01, уровень микроциркуляции (по данным ФИ) возростал на 1%. В исследуемых конечностях отмечались достоверные различия по показателям в сравнении с периодом до клеточной терапии. Объемный кровоток (по данным РИ) в пролеченной конечности увеличился на 0,12±0,01; магистральный кровоток (по данным ЛПИ) – на 0,11±0,01, уровень микроциркуляции (по данным ФИ) – на 7,2±2,2%.

Результаты оценки степени изменения клинического статуса по отношению к периоду до клеточной терапии представлены в таблице 4.

Как видно из представленных данных, значительного улучшения клинического статуса пациентов достигнуть не удалось. В 56,7% случаев был достигнут результат с

Таблица 3

Динамика показателей артериального кровотока и микроциркуляции у пациентов с хронической ишемией после лечения аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами (M±m, n=30)

Показатели гемодинамики и микроциркуляции	До лечения		После лечения	
	Контрольная конечность	Исследуемая конечность	Контрольная конечность	Исследуемая конечность
РИ	0,47±0,06	0,29±0,05*	0,49±0,07	0,41±0,06**
ЛПИ	0,73±0,15	0,55±0,13*	0,75±0,16	0,66±0,14**
ФИ (%)	47,5±2,1	39,35±2,4*	48,5±2,1	46,55±4,6**

Примечание: * – p<0,05 между показателями в исследуемой и контрольной конечности до лечения; ** – p<0,05 между показателями в исследуемой конечности после и до лечения.

Таблица 4

Динамика клинического статуса у пациентов с ХОЗАНК после проведенного лечения

Баллы	Эффективность	Исследуемая группа больных (n=30)
+3	Значительное улучшение	—
+2	Умеренное улучшение	17 (56,7%)
+1	Минимальное улучшение	13 (43,3%)
0	Без изменений	—
-1	Минимальное ухудшение	—
-2	Умеренное ухудшение	—
-3	Значительное ухудшение	—

«умеренным» улучшением и в 43,3% с «минимальным» улучшением. Через 6 месяцев после клеточной терапии все пациенты отметили снижение интенсивности болевого синдрома при ходьбе и потепление кожных покровов стопы в исследуемой конечности. Повышение температуры кожных покровов стопы сохранялось в течение всего периода наблюдения у всех пациентов. Дистанция безболевой ходьбы увеличилась в среднем со 100 до 500 метров у 17 (56,7%) пациентов только через 4-6 месяцев после лечения. У остальных 13 (43,3%) дистанция безболевой ходьбы осталась на прежнем уровне.

Результаты оценки «качества жизни» пациентов представлены в таблице 5.

Представленные данные демонстрируют, что у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей до лечения показатели «качества жизни» статистически достоверно снижены по всем шкалам: физическая функция (ФФ) — на 67,9%, ролевое функционирование (РФ) вследствие физических проблем и общее ощущение здоровья (ООЗ) — на 65,3%, болевой фактор (БФ) — на 69%, жизненная активность (ЖА) — на 51,3%, социальное функционирование (СФ) — на 66,6%, пси-

хическое здоровье (ПЗ) — на 42,7%, ролевые ограничения, обусловленные эмоциональным состоянием (ЭР), — на 29,5%. Интегральные показатели «физический компонент здоровья» (ФКЗ) и «психологический компонент здоровья» (ПКЗ) до лечения статистически достоверно снижены соответственно на 63,8% и 52,8%. У пациентов после лечения отмечается статистически достоверное увеличение показателей шкал: ФБ — на 29,1%, ОЗ — на 33,5%, ЖА — на 33,0%, СФ — на 26,9%, РФ — на 15,5%, ФКЗ — на 18,1%, ПКЗ — на 19,9%. Положительный эффект от введения аутоплазмы отметили все пациенты. Ряд пролеченных через 1-1,5 года просили повторить курс лечения.

Обсуждение

Одним из пусковых механизмов ангиогенеза является ишемия тканей. Процесс образования новых кровеносных сосудов регулируется многочисленными факторами. В плазме, а именно в альфа-гранулах тромбоцитов содержатся факторы, стимулирующие рост и образование новых сосудов: VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, FGF — фактор

Таблица 5

Оценка «качества жизни» пациентов до и через 6 месяцев после лечения (M±m, n=30)

Шкала SF-36	Контрольная группа	Пациенты до лечения	Пациенты после лечения
Физическое функционирование (ФФ)	96,0±1,7	30,8±2,1 [#]	32,01±3,4
Ролевое функционирование (РФ)	90,2±1,8	31,3±3,9 [#]	37,04±2,3 [*]
Фактор боли (ФБ)	89,4±2,1	27,7±1,5 [#]	39,07±1,7 [*]
Общее ощущение здоровья (ООЗ)	73,2±1,9	25,4±5,6 [#]	38,18±6,1 [*]
Жизненная активность (ЖА)	60,2±2,8	29,3±3,9 [#]	43,7±0,9 [*]
Социальное функционирование (СФ)	84,2±3,2	28,1±5,8 [#]	38,43±1,2 [*]
Психическое здоровье (ПЗ)	62,4±1,2	35,8±2,1 [#]	34,56±2,4
Эмоциональная роль (ЭР)	61,1±1,7	43,1±1,3 [#]	29,71±1,8
Физические компонент здоровья (ФКЗ)	87,3±1,9	31,6±1,9 [#]	38,6±2,1 [*]
Психический компонент здоровья (ПКЗ)	67,0±2,0	31,6±2,1 [#]	39,43±3,2 [*]

Примечание: # — $p < 0,001$ в сравнении с показателями в контрольной группе. * — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения.

роста фибробластов, PDGF — тромбоцитарный фактор роста [9].

Позитивное воздействие плазмы, обогащенной тромбоцитами, обусловлена наличием в ее составе полипептидных факторов роста. При сопоставлении полученных нами результатов исследования с литературными данными [10, 11] механизм действия плазмы, обогащенной тромбоцитами, на неоангиогенез можно представить следующим образом.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста индуцирует увеличение сосудистой проницаемости, продукцию оксида азота, разрыхление базальной мембраны и экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов. Все это способствует миграции макрофагов, гладкомышечных клеток, клеток-предшественников эндотелия и, в итоге, образованию нового сосуда. Похожие биологические эффекты имеет действующий в синергизме с эндотелиальным фактором фактор роста фибробластов.

Целесообразно у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, рефрактерных к консервативному лечению, заготавливать аутоплазму, обогащенную тромбоцитами с последующим введением препарата по ходу глубокой артерии бедра и подколенной артерии. Применение этого метода возможно в условиях дневного стационара поликлиники.

Механизм действия препарата «Миелопид» на ишемизированные ткани связан с наличием в его составе целого комплекса регуляторных молекул — индивидуальных миелопептидов, обладающих широким спектром действия, полностью не изученных до настоящего времени. Предшествующими исследованиями выявлено, что полифункциональность пептидов костно-мозгового происхождения способствует стимуляции неоангиогенеза при ишемии мышечной ткани [12]. До настоящего времени данный препарат не применялся для лечения пациентов с ХОЗАНК. Проведенные экспериментальные исследования позволяют высказать предположение о его эффективности в комплексной консервативной терапии. Этому будет способствовать и иммуностимулирующее действие препарата, так как иммунодефицитное состояние при ХОЗАНК развивается у подавляющего большинства пациентов, а роль инфекции и воспаления в развитии атеросклероза признается многими исследователями [13, 14]. Отрицательные результаты совместного применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, и «Миелопида» обусловлены их фармакодинамическим антагонистическим взаимодействием.

Выводы

1. Внутримышечное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, и препарата «Миелопид» в ишемизированную конечность животных достоверно увеличивает уровень микроциркуляции и снижает площадь некроза мышц.

2. Доказанная в эксперименте эффективность иммуномодулятора «Миелопид» при лечении ишемии конечности позволяет рекомендовать его для дальнейших клинических исследований в комплексной терапии пациентов с ХОЗАНК

3. У пациентов с ХОЗАНК после введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, по ходу глубокой бедренной и подколенной артерий объемный кровоток в исследуемой конечности увеличился в 1,4 раза; магистральный кровоток и уровень микроциркуляции в 1,2 раза.

4. После применения разработанного способа лечения у 100% пациентов отмечалось улучшение клинического статуса (у 43,3% до уровня минимального улучшения, а у 56,7% до уровня умеренного улучшения), физический компонент здоровья повысился на 18,1%, психологический компонент здоровья — на 19,9% по сравнению с периодом до лечения.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко, Ю. Л. Медико-биологические и физиологические основы клеточных технологий в сердечно-сосудистой хирургии / Ю. Л. Шевченко. — СПб.: Наука, 2006. — 287 с.
2. Савельев, В. С. Критическая ишемия нижних конечностей / В. С. Савельев, В. М. Кошкин. — М.: Медицина, 1997. — 160 с.
3. Al-Khalidi, A. Therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow stromal cells: improved blood flow in chronic limb ischemia model / A. Al-Khalidi // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 75, N 1. — P. 204-209.
4. Бокерия, Л. А. Современное состояние и перспективы использования ангиогенеза в лечении ишемической болезни сердца / Л. А. Бокерия, Н. В. Еремеева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2000. — № 2. — С. 57-61.
5. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells / T. Asahara // EMBO J. — 1999. — Vol. 18. — P. 3964-3972.
6. Sugano, C. Intramuscular gene transfer of soluble tumor necrosis factor- activates vascular endothelial growth factor receptor and accelerates angiogenesis in a rat model hindlimb ischemia / C. Sugano // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 797-802.
7. Способ комбинированного лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей: пат. РФ А61К 35/14, А61Р 9/10, А61М

5/00 / Б. С. Суковатых, А. Ю. Орлова, М. В. Покровский, Е. Б. Артюшкова; заявитель Курск. гос. мед. ун-т. – № 2392948; завл. 18.03.2009; опубл. 27.06.2010 // Открытия Изобрет. – 2010. – № 18. – С. 35.

8. Rutherford, R. B. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version / R. B. Rutherford // J. Vasc. Surg. – 1997. – Vol. 26. – P. 516-538.

9. Давыденко, В. В. Стимулированный ангиогенез – новое направление в лечении при ишемических состояниях / В. В. Давыденко, В. М. Мачс // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2000. – № 4. – С. 117-120.

10. Iba, O. Angiogenesis is by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs / O. Iba // Circ. – 2002. – Vol. 106. – P. 2019-2025.

11. Sandberg, T. Paracrine stimulation of capillary cell migration tissue involves epidermal growth factor and is mediated via urokinase/plasminogen activator receptor / T. Sandberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, N 4. – P. 1724-1730.

12. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells / K. A. Jackson [et. al.] // J. Clin Invest. – 2001. – Vol. 107. – P. 1395-1402.

13. Аршинов, А. В. Роль инфекции и воспаления в развитии атеросклероза / А. В. Аршинов, И. Г. Маслова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – № 1. – С. 35-41.

14. Weber, C. Frontiers of vascular biology: Mechanisms of inflammation and immunoregulation during arterial remodeling / C. Weber // Thromb. Haemost. – 2009. – Vol. 102. – P. 188-190.

Адрес для корреспонденции

305041, Российская Федерация,
г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, Курский
государственный медицинский университет,
кафедра общей хирургии,
тел. раб.: (4712) 52-98-62,
e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net,
Суковатых Борис Семенович

Сведения об авторах

Суковатых Б.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет».

Орлова А.Ю., к.м.н., докторант кафедры общей

хирургии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет».

Артюшкова Е.Б., д.б.н., директор НИИ Экологической медицины ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет».

Поступила 03.01.2012 г.